

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 LATAR BELAKANG**

Kanker serviks adalah penyakit kanker yang umumnya diderita perempuan dengan tingkat kematian terbanyak kedua di dunia. Hingga saat ini kanker serviks merupakan penyebab kematian paling tinggi yang disebabkan penyakit kanker di Indonesia. Diperkirakan setiap tahun dijumpai sekitar 500.000 penderita baru di seluruh dunia dan umumnya terjadi di negara berkembang (Zarchi dkk., 2009). Pada tahun 2013, penyakit kanker serviks merupakan penyakit kanker dengan tingkat prevalensi tertinggi di Indonesia yaitu 0,8% dengan jumlah penderita mencapai 98.692 orang (Kemenkes, 2015).

Dalam kurun waktu dasawarsa terakhir berbagai upaya telah dilakukan untuk mengobati penyakit kanker dengan cara kemoterapi dan imunologik. Namun sampai saat ini metode pengobatan tersebut belum memberikan hasil yang efektif, baik yang diberikan tunggal maupun kombinasi. Umumnya terapi yang diberikan pada penderita kanker adalah metode *sequential*, yaitu setelah pemberian terapi yang satu, diikuti dengan metode terapi lainnya dan seringkali beberapa metode terapi diberikan dalam waktu yang bersamaan. Pemberian terapi baik operasi, radioterapi dan kemoterapi dapat menyebabkan kerugian ganda pada penderita yaitu penurunan imunitas tubuh disamping biaya pengobatan sangat mahal disebabkan bahan obat yang masih impor.

Oleh karena itu diperlukan langkah baru dalam penyediaan obat-obatan di Indonesia dengan memanfaatkan senyawa bahan alam yang tersebar sangat banyak dan telah terbukti memiliki kemampuan antiproliferatif terhadap sel kanker.

Proliferasi adalah pertumbuhan sel kanker yang tak terkendali sehingga berhasil membentuk jaringan. Salah satu senyawa yang mempunyai kemampuan antiproliferatif dan mudah didapatkan adalah senyawa 4-allil-2-metoksifenol atau disebut juga eugenol yang menjadi senyawa utama dalam minyak cengkeh (kadar 80-90%). Eugenol telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan tumor sebesar 24,35% dengan dosis 100 ppm (Jaganathan, dkk., 2011). Eugenol juga memperlihatkan pengaruhnya yang signifikan terhadap pertumbuhan sel kanker hati. Sel HCT 15 dan HT 29 ditekan oleh eugenol dengan nilai IC<sub>50</sub> berturut-turut 300 M dan 500 M (Jaganathan, dkk., 2010).

Kemampuan antiproliferatif eugenol terhadap sel kanker berhubungan dengan cincin aromatik yang ada dalam struktur eugenol. Yi dkk., (2015) telah membuktikan kemampuan eugenol termetilasi dalam hal penghambatan terhadap kanker serviks. Kemampuan tersebut dapat ditingkatkan dengan cara memodifikasi gugus allil yang terikat dalam struktur cincin aromatik eugenol. Modifikasi tersebut ditujukan untuk meningkatkan kemampuan *radical scavenger* dari molekul eugenol. Gugus allil eugenol dapat diubah ke gugus yang lain melalui reaksi adisi terhadap ikatan rangkapnya. Dalam hal ini dipilih gugus yang mempunyai kemampuan *radical scavenger* seperti gugus karbonil (Mesias, dkk., 2014), suatu gugus ikatan rangkap karbon dan oksigen. Perubahan gugus allil eugenol menjadi gugus karbonil dalam reaksi adisi akan menghasilkan senyawa ester eugenol yang diharapkan dapat meningkatkan kemampuan antiproliferatif. Gugus ester dalam suatu molekul, seperti pada senyawa *caffeic acid phenylethyl ester* (CAPE) yang terdapat dalam propolis, memberikan sifat antioksidan yang sangat kuat (LeBlanc, dkk., 2012).

Sintesis ester eugenol dilakukan melalui reaksi antara eugenol dengan senyawa asam karboksilat yang mempunyai sifat nukleofilitas yang sangat kuat sehingga mampu mengadisi ikatan rangkap allil dalam struktur eugenol. Senyawa golongan asam karboksilat yang bersifat nukleofil adalah asam format yang dipilih sebagai reaktan dalam pembentukan ester eugenol. Reaksi ini diawali dengan pemutusan ikatan dari gugus allil karena penyerangan proton asam format dan dilanjutkan dengan terikatnya ion karboksil untuk menghasilkan senyawa ester eugenol.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

- a. Bagaimanakah peranan gugus karbonil dalam struktur ester eugenol dalam mekanisme *free radical scavenger* jika diuji terhadap sel HeLa kanker serviks?
- b. Apakah senyawa ester eugenol yang mempunyai gugus karbonil mempunyai efek antiproliferatif yang lebih tinggi terhadap sel HeLa kanker serviks jika dibandingkan dengan eugenol?

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 TUJUAN UMUM**

- a. Mengetahui peranan gugus karbonil dalam struktur ester eugenol dalam mekanisme *free radical scavenger* jika diuji terhadap sel HeLa kanker serviks.
- b. Mempelajari apakah senyawa ester eugenol yang mempunyai gugus karbonil mempunyai efek antiproliferatif yang lebih tinggi terhadap sel HeLa kanker serviks jika dibandingkan dengan eugenol.

### **1.3.2 TUJUAN KHUSUS**

Mengukur dan menganalisis kemampuan ester eugenol dalam apoptosis sel HeLa kanker serviks.

## **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

### **1.4.1 MANFAAT AKADEMIK**

- a. Sebagai sumber informasi dan pengetahuan untuk perkembangan penelitian selanjutnya.
- b. Sebagai salah satu referensi bagi mahasiswa yang ingin melakukan penelitian terkait penelitian ini.

### **1.4.2 MANFAAT PRAKTIS**

- a. Memanfaatkan senyawa bahan alam yang tersebar sangat banyak, yaitu eugenol dalam minyak cengkeh menjadi salah satu antikanker.
- b. Menjadi sebuah inovasi dalam penyediaan obat-obatan kanker di Indonesia.
- c. Menemukan terapi antikanker baru yang tidak menggunakan senyawa kimia.